

ATTI XXXIX CONGRESSO NAZIONALE

L'Intervento terapeutico in Psichiatria

SOCIETA' ITALIANA DI PSICHIATRIA,
RICCIONE 23 - 28 OTTOBRE 1994

FORM. PSICH. 2, 1995

Estratto da:

**Formazione
Psichiatrica**

Università degli Studi di Bologna. Istituto di Psichiatria "P. Ottonello".
Viale C. Pepoli 5

A. Torroni, G. Giorgetti, C. Vampini, M. Amore.

La farmacoterapia della depressione nella malattia di Parkinson

La Depressione è il più frequente disturbo psichiatrico in corso di Malattia di Parkinson (MdP). I dati sulla sua frequenza oscillano tra il 20% e il 90%, con una media del 40-50%; alcuni studi, infatti, sono stati condotti retrospettivamente, altri hanno preso in esame popolazioni altamente selezionate di parkinsoniani che facevano riferimento a centri specializzati; inoltre la maggioranza dei lavori si limita ad una osservazione trasversale; è possibile perciò che qualche paziente che abbia sofferto di depressione nel precedente decorso della malattia non risulti ammalato al momento dell'osservazione.

Non è stata finora riscontrata alcuna relazione tra depressione, età e sesso dei pazienti. Fattori di rischio per lo sviluppo di depressione in corso di MdP sono una precedente storia di depressione (Santamaria et al., 1986) e un esordio precoce dei sintomi parkinsoniani, prima cioè dei 55 anni (Starkstein, 1989).

Il profilo dei sintomi depressivi nella MdP non è perfettamente sovrapponibile a quello descritto nei pazienti con depressione idiopatica: rari sono i vissuti di colpa, sentimenti di autoaccusa, idee di rovina, i suicidi.

Più frequentemente sono presenti disturbi del sonno, stanchezza, rallentamento psicomotorio, lamentele somatiche, irritabilità, difficoltà nel mantenere la concentrazione, spesso associati a deficit mnesico, attentivo e delle capacità di calcolo. La depressione è configurabile come depressione di lieve-moderata intensità, stabile nel tempo, scarsamente correlata con la severità della malattia, l'età e il sesso del paziente. Il 54% dei pazienti parkinsoniani depressi soddisfa i criteri, secondo il DSM III-R, per l'episodio depressivo maggiore (con sintomi da moderati a severi) mentre il 45% per la distimia o depressione minore. La depressione è particolarmente frequente nel corso del fenomeno "on-off", più accentuata durante il periodo acinetico (68.7% dei casi) (Nissenbaum et al.; 1987); è spesso associata ad ansia. Le ipotesi patogenetiche riguardanti la depressione nella MdP sono riconducibili a due modelli: depressione come reazione alla disabilità fisica (ipotesi funzionale) o secondaria ai meccanismi biologici che sono alla base della MdP (ipotesi biologica).

"I parkinsoniani trovano la vita un peso, aggravato da un futuro senza speranza" scriveva Wilson, nel 1940; il paziente, non più capace di lavorare a lungo, costretto a rinunciare alle attività fisiche precedenti e in difficoltà nello svolgere le attività quotidiane può sviluppare facilmente sintomi depressivi.

La correlazione fra disabilità e depressione però non è così forte da permettere di sostenere che la disabilità sia la determinante primaria della depressione nella MdP. Gli studi non indicano quale dei due fattori - depressione e disabilità - giochi un ruolo eziologico primario nell'interazione reciproca.

Infatti la depressione può precedere l'esordio dei sintomi parkinsoniani in circa il 15-25% dei casi (Santamaria J. et al.;1986), ha una frequenza simile sia nello stadio I della malattia (quando i sintomi sono molto lievi e di rado influenzano le attività quotidiane) sia nello stadio IV e V (quando la severità dei sintomi parkinsoniani limita in modo significativo le abituali occupazioni); infine la frequenza di depressione nei parkinsoniani è molto più alta rispetto a pazienti affetti da altre disabilità fisiche croniche e irreversibili.

Ciò avvalorava l'ipotesi di una patogenesi biologica alla base della depressione nella MdP, fondata sul riscontro di perdite cellulari differenziate nei nuclei sottocorticali riscontrate nella MdP (Hornikiewicz et al. 1986) specie nei nuclei più strettamente correlati con la sintesi dei neurotrasmettitori implicati nella patogenesi della depressione.

La riduzione di serotonina è compresa fra il 40 e il 50% a livello del caudato, dell'ippocampo e dei poli frontali temporali, mentre la deplezione di dopamina è del 58% nell'accumbens, del 75% nel caudato giungendo fino al 90% nell'ipotalamo laterale e nel putamen; e del 45-68% nelle strutture temporali mediali; la noradrenalina è ridotta del 43% nel locus coeruleus, 60% nel nucleo accumbens, 52% nella sostanza nigra e del 68% nell'ipotalamo posteriore (Hornikiewicz, 1986).

Una serie di osservazioni supporta l'ipotesi di un diretto coinvolgimento di questi sistemi nei parkinsoniani depressi rispetto ai non depressi.

Evidenze indirette relative ad una ipoattività dopaminergica nella depressione, ci vengono fornite dall'analisi dei meccanismi d'azione di alcuni farmaci antidepressivi (nomifensina, amineptina), che agiscono come agonisti dopaminergici; bloccando il reuptake della dopamina.

In accordo con l'ipotesi di un' aumentata sensibilità dei recettori presinaptici dopaminergici nella depressione, è possibile che gli antidepressivi triciclici agiscano, in parte, riducendone la sensibilità. Il deficit dopaminergico è esaltato durante gli stati "off"; le oscillazioni del tono dell'umore in questa fase, anche se interpretabili in parte come reazione psicologica alla disabilità, suggeriscono un ruolo della dopamina nella regolazione dell'umore.

Altri Autori sostengono invece che l'efficacia degli antidepressivi triciclici sia basata sull'aumento di sensibilità dei recettori postsinaptici dopaminergici.

Il trattamento cronico con antidepressivi, altera, almeno apparentemente, l'attività del sistema nigro-striatale negli animali da esperimento. Studi recenti sostengono che ripetuti trattamenti, efficaci, con desimipramina aumentino il release dei neuroni dopaminergici dei sistemi mesolimbico e nigro-striatale.

Dati contrastanti si hanno sul ruolo della L-DOPA che, secondo alcuni autori, induce un miglioramento della depressione, particolarmente nei pazienti depressi con prevalente apatia prima del trattamento, mentre secondo altri determinerebbe un peggioramento clinico della depressione.

La depressione è stata posta anche in relazione con alterazioni di altri sistemi neurotrasmettitoriali, il serotoninergico in particolare.

Van Praag come è noto, ha proposto l'ipotesi serotoninergica della depressione, basata principalmente sul rilievo di ridotte concentrazioni di acido 5-idrossi-indol-

acetico (5-HIAA), principale metabolita della serotonina, nel liquido cefalorachidiano dei pazienti depressi. Questi dati sono stati confermati in alcuni pazienti con MdP, in cui un decremento liquorale del 5-HIAA era correlato con la perdita di 5-HT e 5-HIAA nel tessuto cerebrale di parkinsoniani (analisi post-mortem)

Nel 1959, Sigwald e coll. avevano constatato l'efficacia dell'imipramina nel trattamento del parkinsonismo, registrando un miglioramento del tono dell'umore e soprattutto dell'acinesia.

In seguito, numerosi studi hanno dimostrato che molti antidepressivi triciclici (TCA) hanno un'azione terapeutica sia sui sintomi depressivi che neurologici nei pazienti con MdP; gli effetti sono notevoli sia nei confronti dell'acinesia che della rigidità, mentre il tremore ha una spontanea tendenza ad aggravarsi.

La desimipramina si è dimostrata preziosa nei riguardi di tutti i sintomi parkinsoniani; l'aggiunta di anticolinergici migliora soprattutto l'acinesia.

L'effetto dei TCA nel parkinsonismo probabilmente non è dovuto all'azione anticolinergica propria di questi farmaci, in quanto è stato notato sia in monoterapia che in pazienti sottoposti agli abituali anticolinergici, la cui attività anticolinergica è decisamente maggiore di quella dei TCA.

L'azione terapeutica dei TCA potrebbe essere legata ad un effetto agonista dopaminergico. I TCA aumentano infatti le concentrazioni nel SNC di dopamina e inibiscono, negli esperimenti in vitro, il reuptake della dopamina nei sinaptosomi.

La nortriptilina (NT) migliora il disturbo depressivo senza influenzare la componente neurologica della MdP; è però possibile sfruttare la valida attività antidepressiva della NT, in quanto il trattamento combinato con L-DOPA e, in qualche caso, anticolinergici è ben tollerato. L'ipotensione ortostatica, osservabile in alcuni pazienti, non sorprende, dato che sia i TCA che l'L-DOPA hanno entrambi azione ipotensiva. È opportuno somministrare, in questi casi, i TCA a piccole dosi, in partenza, per essere poi aumentate lentamente.

Anche il bupropione, un antidepressivo con proprietà dopaminergiche indirette, è in grado di migliorare la depressione in circa il 50% dei pazienti parkinsoniani depressi e i sintomi della MdP in circa un terzo di essi.

L'efficacia del bupropione nella depressione parkinsoniana suggerisce che l'intera classe degli agonisti dopaminergici indiretti che inibiscono il reuptake della dopamina possano giovare ai pazienti parkinsoniani.

Gli effetti antiparkinsoniani e antidepressivi del bupropione sono indipendenti. I sintomi parkinsoniani migliorano nonostante la persistenza della depressione.

Nei depressi parkinsoniani si verificano con maggior frequenza gli effetti collaterali del bupropione (nausea/vomito, agitazione/irrequietezza, tremore posturale, confusione, allucinazioni, discinesia). La tossicità è riferibile ad una interazione specifica del farmaco con la L-DOPA contemporaneamente somministrata oppure al fatto che i pazienti parkinsoniani siano intrinsecamente più sensibili agli effetti tossici di questo farmaco.

Il coinvolgimento dei sistemi serotoninergici nella patogenesi della depressione nella MdP ha stimolato la ricerca sull'efficacia degli SSRI nel trattamento della depressione nella MdP.

Mayeux et al. (1988) trattando in uno studio in aperto, 7 pazienti depressi con MdP con 5-idrossitriptofano, precursore della serotonina, hanno osservato un miglioramento significativo in 6 soggetti; al contrario diete prive di triptofano hanno precipitato recidive della depressione (Delgado, 1990).

Sporadiche sono le segnalazioni di trattamenti con SSRI, fluvoxamina (McCance-Katz et al., 1992) e fluoxetina (Caley e Friedman, 1992), impiegate rispettivamente su uno e 23 pazienti.

CONCLUSIONE

Sebbene la depressione, frequente nella MdP, si sia dimostrata sensibile agli antidepressivi, il numero dei pazienti che ricevono una terapia antidepressiva mirata è abitualmente molto più basso rispetto al numero di quelli che presentano un disturbo dell'umore importante. Ciò è probabilmente legato ad una sottostima della depressione nella MdP; infatti la valutazione diagnostica della depressione nella MdP è resa difficile dal sovrapporsi dei sintomi depressivi con quelli neurologici. Bradipsichismo, rallentamento psicomotorio, astenia, sintomi somatici sono manifestazioni cliniche comuni sia al disturbo depressivo che parkinsoniano e che gli strumenti di valutazione usualmente somministrati non sono in grado di differenziare.

La base verosimilmente duplice, funzionale e organica, della depressione nella MdP implica un duplice approccio terapeutico, psicologico e farmacologico. Infatti il paziente parkinsoniano "ingommato" nei suoi sintomi motori e depressivi, richiede un appoggio psicologico veicolato da un efficace sostegno farmacologico che non interferisca negativamente con l'attività dopaminergica.

BIBLIOGRAFIA

- Starkstein SE., Berthier ML., Bolduc PL., Preziosi TJ., Robinson RG.: Depression in patients with early versus late onset of Parkinson's disease. *Neurology* 39, 1441-1445, 1989.
- Santamaria J., Tolosa E., Valles A. : Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 36, 1130-1133, 1986
- Nissebaum H., Quinn NP, Brown RG, Toone B, Gotham AM, Marsden CD: Mood swings associated with the "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol. Med.* 17, 899-904, 1987.
- Hornykiewicz O., Kish SJ.: Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 45, 19-34, 1986.
- Mayeux R., Stern Y., Sano M., Williams JB., Cote LJ.: The relationship of serotonin to depression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 3,237-244, 1988.
- McCance-Katz EF., Marek KL., Price LH.: Serotonergic dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. *Neurol.*,42,1813-1814, 1992.
- Caley CF., Fridman JH.: Does Fluoxetine exacerbate Parkinson's disease? *J. Clin. Psychiatry*, 53,278-282, 1992.